

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 f, 9/10

A 61 k, 27/00

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 q, 32/01

12 p, 3

30 h, 2/36

10

11

Offenlegungsschrift 2 359 245

21

Aktenzeichen:

P 23 59 245.2

22

Anmeldetag:

28. November 1973

43

Offenlegungstag:

12. Juni 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

8. Dezember 1972

33

Land:

Frankreich

31

Aktenzeichen:

7243780

54

Bezeichnung:

Phosphorylierte Derivate des Cholins und des Homocholins, Verfahren zur Herstellung solcher Derivate, und Anwendung solcher Derivate in der Therapie

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Agence Nationale de Valorisation de la Recherche, Neuilly-sur-Seine, Hauts de Seine; Societe d'Etudes et d'Applications Biologiques S.A.B., Paris (Frankreich)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Rasper, J., Dipl.-Chem. Dr. phil.nat., Pat.-Anw., 6200 Wiesbaden

72

Als Erfinder benannt:

Chabrier de Lassauniere, Pierre Eugene Loury;
Nguyen, Thanh Thuong, Vienne en Val; Loiret;
Warolin, Christian Jean Marie, Paris (Frankreich)

Rechercheantrag gemäß § 28 a PatG ist gestellt

DT 2 359 245

2359245

Dr. Joachim Rasper
Patentanwalt
62 Wiesbaden
Bierstädter Höhe 22 Tel. 56 28 42

AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE
Neuilly/Seine / FRANKREICH

und

SOCIETE D'ETUDES ET D'APPLICATIONS BIOLOGIQUES (S.A.B.)
Paris / FRANKREICH

Phosphorylierte Derivate des Cholins und des Homocholins, Verfahren zur Herstellung solcher Derivate, und Anwendung solcher Derivate in der Therapie

Die Erfindung bezieht sich auf neue phosphorylierte Derivate des Cholins und des Homocholins, auf deren Herstellung, sowie auf deren therapeutische Anwendung.

Es sind bereits zahlreiche Phosphorsäureester des Cholins natürlichen Ursprungs, wie z.B. Derivate des Lecithins und Sphingomyelins, sowie synthetische Ester bekannt. Phosphorsäureester des Homocholins sind hingegen wenig bekannt. Im übrigen ist die Herstellung von Phosphorsäureestern des Cholins oder des Homocholins mit großen Schwierigkeiten verbunden.

Ziel der vorliegenden Erfindung sind neue Cholin- und Homocholinphosphorsäureester und Verfahren zu deren Herstellung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der folgenden allgemei-

$$\begin{array}{c} \text{A} - \text{P} \begin{array}{l} \nearrow \text{O}^- \\ \searrow \text{O} - (\text{CH}_2)_n \end{array} \quad \begin{array}{c} \oplus \\ \text{H}(\text{CH}_3)_3 \end{array} \quad (\text{I}) \\ \text{O} \end{array}$$

n die Zahl 2 oder 3 ist, und
A den Morpholino-Rest, (p-methylphenyl)-1-Äthoxy-Rest,
Phenyl-1-propoxy-Rest oder Acetamidocarbonyl-2-
phenoxy-Rest darstellt.

$$\begin{array}{c} \text{A} - \text{P} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{array} \begin{array}{l} \nearrow \\ \searrow \end{array} (\text{CH}_2)_n \\ \text{O} \end{array} \quad (\text{II})$$

Die Umsetzung wird bei einer Temperatur zwischen etwa 70 und etwa 100°C in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Aceton oder Acetonitril durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel II werden durch Umsetzung von Äthylenphosphatchlorid oder Propylenphosphatchlorid mit der der Formel III entsprechenden Verbindung erhalten. Die Verbindungen der Formel II, in denen $n = 3$ ist, sind selbst neue Verbindungen.

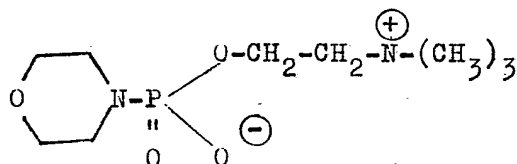
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wegen ihrer lipotropen, anti-steatosischen, antitoxischen und Hepatiszellen schützenden Eigenschaf-

ten, einige unter ihnen auch wegen ihrer choleretischen Eigenschaften therapeutisch verwendbar.

Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

Morpholino-phosphorylcholin (SAB 69 101)



Diese Verbindung wird in zwei Schritten erhalten:

Zunächst wird das Morpholino-2-oxo-2-dioxaphospholan-1,3,2 zubereitet, welches dann mit Trimethylamin umgesetzt wird.

a) Morpholino-2-oxo-2-dioxaphospholan-1,3,2

Zu einer Lösung aus 174 Gewichtsteilen Morpholin in 1500 Teilen Benzol gibt man Tropfen für Tropfen unter Rühren eine Lösung aus 143 Teilen Äthylenphosphatchlorid, hergestellt nach der Methode von R.S. Emundson (Chem. and Ind. 1962,1828) in 250 Teilen Benzol, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches bei 5°C hält.

Nach beendeter Zugabe rührt man 1 Stunde bei Umgebungstemperatur, danach 1 Stunde bei etwa 50°C. Man filtriert das gebildete Chlorhydrat ab und wäscht es mit Benzol. Dann dampft man die Benzollösung ein, wobei man 155 Teile eines weißen Feststoffes erhält.

Ausbeute: 80%; Schmp.: 112°C.

b) Morpholino-phosphorylcholin

In einen dickwandigen, druckfesten Reaktions-Glaskolben gibt man 19,3 Gewichtsteile Morpholino-2-oxo-2-dioxaphospholan-1,3,2 und 50 Gewichtsteile einer 30 Gew.-%-igen Lösung von Trimethylamin in Acetonitril.

2359245

Der Kolben wird hermetisch verschlossen und während 48 Stunden auf etwa 70°C erwärmt. Das gebildete Produkt wird durch Filtrieren gewonnen, mit Äther gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet.

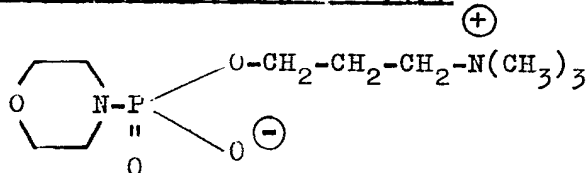
Man erhält 19 Teile Morpholino-phosphorylcholin in Form eines weißen, gut kristallisierten Feststoffs, der leicht löslich in Wasser, löslich in Äthanol und unlöslich in Äther und Aceton ist.

Ausbeute: 75%. Schmp.: (nach Umkristallisation aus Nitromethan) 250°C (Zers.).

Analyse:	C	H	N	P
Berechnet:	42,8	8,33	11,11	12,3
Gefunden:	42,51	8,69	10,94	12,3

Beispiel 2

Morpholino-phosphorylhomocholin (SAB 6979)



Diese Verbindung wird entsprechend Beispiel 1 hergestellt.

a) Morpholino-2-oxo-2-dioxaphosphorinan-1,3,2

Zu einer Lösung aus 174 Gewichtsteilen Morpholin in 600 Teilen frisch destilliertem Chloroform gibt man Tropfen für Tropfen unter Rühren eine Lösung aus 156,5 Teilen Chlor-2-oxo-2-dioxaphosphorinan-1,3,2 in 300 Teilen Chloroform, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches bei etwa 5°C hält.

Man läßt das Gemisch eine Nacht bei Umgebungstemperatur stehen, filtert das Morpholinchlorhydrat ab und wäscht es mit Chloroform.

Die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat

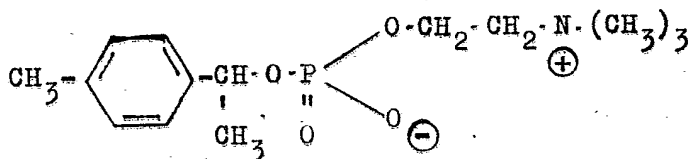
getrocknet; das Lösungsmittel wird abgedampft, und man erhält 145 Teile eines weißen Feststoffs, der bei 102°C schmilzt; Ausbeute: 70%.

b) Morpholino-phosphorylhomocholin

Man verfährt gemäß Beispiel 1b), wobei man die 19,3 Gewichtsteile Morpholino-2-oxo-2-dioxaphospholan-1,3,2 durch 20,7 Teile Morpholino-2-oxo-2-dioxaphosphorinan-1,3,2 ersetzt und das Reaktionsgemisch 4 Tage auf 100°C erwärmt; man erhält 25,7 Teile eines gut kristallisierten, weißen Feststoffs; Ausbeute: 95%; Schmp.: 265°C (Zers.). Das Produkt ist leicht löslich in Wasser, Methanol und Äthanol und unlöslich in Äther und Aceton.

Beispiel 3

Phosphat des O-[(p-Methylphenyl)-1-äthyl] und des O-(β-Trimethylammonio-äthyl) (SAB 69 103)



a) [(p-Methylphenyl)-1-äthoxy]-2-oxo-2-dioxaphospholan-1,3,2

Zu einer Lösung aus 14 Gewichtsteilen Hydroxy-(p-methylphenyl)-1-äthan und 10,6 Teilen Triäthylamin in 150 Teilen Benzol gibt man Tropfen für Tropfen unter Rühren eine Lösung aus 14,3 Teilen Äthylenphosphatchlorid in 25 Teilen Benzol, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches bei etwa 5°C hält.

Nach beendeter Zugabe rührt man 1 Stunde bei Umgebungsremperatur und danach 1 Stunde bei 40°C. Man filtert das Triäthylaminchlorhydrat ab und vertreibt das Benzol unter Vakuum, wobei man 19,4 Teile eines gelben Öls erhält; Ausbeute: 80%.

b) O-[(p-Methylphenyl)-1-äthyl]-phosphoryl-O-(β-trimethylammonioäthyl)
(SAB 69 103)

Man läßt eine Lösung aus 12,1 Teilen des Phospholans 3a und 6 Teilen Trimethylamin in 25 Teilen Acetonitril 48 Stunden bei 70°C in einem Autoklaven reagieren. Der gebildete Feststoff wird durch Filtrieren abgetrennt, mit Acetonitril gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Das Produkt kann durch Umkristallisation aus Nitromethan gereinigt werden.

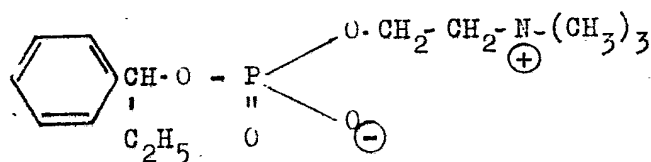
Ausbeute: 75%; Schmp.: 242°C.

Analyse:	C	H	P	N
Berechnet:	55,81	7,97	10,29	4,65
Gefunden:	54,23	8,00	10,20	4,51

Das Produkt ist löslich in Wasser und Methyl- und Äthylalkohol und unlöslich in Äther und Aceton.

Beispiel 4

Phosphat des O-(Phenyl-1-propyl) und O-(β-Trimethylammonioäthyl)
(SAB 69 104)



a) (Phenyl-1-propyloxy)-2-oxo-2-dioxaphospholan-1,3,2

Man verfährt gemäß Beispiel 3a), wobei man das Hydroxy-1-(p-methylphenyl)-1-äthan durch das Hydroxy-1-phenyl-1-propan ersetzt; man erhält 18,5 Teile eines gelblichen Öls; Ausbeute: 75%.

b) O-(Phenyl-1-propyl)-phosphoryl-O-(β-trimethylammonioäthyl) (SAB 69 104)

Indem man 12,1 Teile des Phospholans 4a) mit Trimethylamin gemäß Beispiel 3b) umsetzt, erhält man 10,5 Teile eines weißen Feststoffs, der

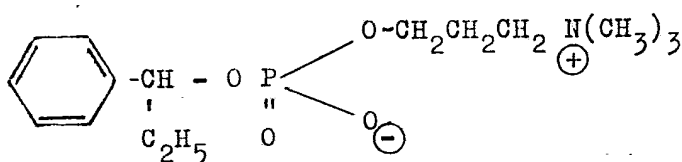
leicht löslich in Wasser und Äthanol und unlöslich in Aceton und Acetonitril ist.

Ausbeute: 70%; Schm.: 257 - 258°C.

Analyse:	C	H	N	P
Berechnet:	55,81	7,97	4,65	10,29
Gefunden:	54,06	7,78	4,66	9,82

Beispiel 5

Phosphat des O-(Phenyl-1-propyl) und O-(γ -trimethylammoniopropyl)
(SAB 6974)



a) (Phenyl-1-propoxy)-2-oxo-2-dioxaphosphorinan-1,3,2

Zu einer Suspension von 2,4 Teilen Natriumhydrid in 30 Teilen Tetrahydrofuran gibt man Tropfen für Tropfen bei 5°C unter Rühren 14 Teile Hydroxy-1-phenyl-1-propan. Nach beendeter Zugabe rührt man 1 Stunde bei Umgebungstemperatur und danach 1 Stunde bei 45°C.

Man kühlt das Reaktionsgemisch auf 0°C ab und gibt unter den gleichen Bedingungen wie vorstehend beschrieben eine Lösung von 15,65 Teilen Chlor-2-oxo-2-dioxaphosphorinan-1,3,2 in 20 Teilen Tetrahydrofuran zu. Das gebildete Natriumchlorid wird abfiltriert, das Lösungsmittel unter Vakuum abgedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird zuerst mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und danach mit Wasser gewaschen. Die Chloroformlösung wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird verdampft, und man erhält 20 Teile eines weißen, viskosen Rückstandes, der aus Cyclohexan kristallisiert; Ausbeute: 78%; Schm.: < 50°C.

b) O-(Phenyl-1-propyl)-phosphoryl-O-(γ -trimethylammoniopropyl)
(SAB 6974)

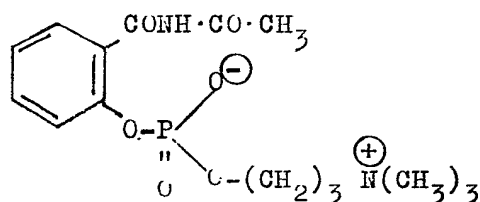
Man läßt 12,8 Teile Phosphorinan 5a mit Trimethylamin gemäß Beispiel 3b) reagieren und erhält 13,4 Teile eines weißen Feststoffs, den man durch Umkristallisation aus Nitromethan reinigen kann. Ausbeute: 85%; Schmp.: 269 - 270°C.

Analyse:	N%	P%
Berechnet:	4,44	9,84
Gefunden:	4,4	9,96

Die Verbindung ist löslich in Wasser, Methanol und Äthanol und unlöslich in Äther und Aceton.

Beispiel 6

Phosphat des O-(Acetamidocarbonylphenyl) und O-(γ -Trimethylammoniopropyl) (SAB 69 80)



a) (Acetamidocarbonyl-2-phenoxy)-2-oxo-2-dioxaphosphorinan-1,3,2

Zu einer Lösung aus 17,9 Gewichtsteilen N-Acetylsalicylamid und 12 Teilen Triäthylamin in 50 Teilen Dimethylformamid gibt man langsam bei Umgebungstemperatur und unter Rühren 17 Teile Propylen-1,3-phosphat-chlorid.

Nach beendeter Zugabe setzt man das Rühren 1 Stunde bei Umgebungstemperatur und danach 1 Stunde bei 50°C fort. Man dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand mit Chloroform auf. Die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft; man

erhält 25 Teile eines amorphen Feststoffs, der beim Verreiben in Petroläther kristallisiert; Schmp.: $\sim 130^{\circ}\text{C}$.

b) O-(Acetamidocarbonylphenyl)-phosphoryl-O-(β -trimethylammoniopropyl)

Man läßt in einem Autoklaven mehrere Tage bei 80°C ein Gemisch aus 15 Teilen Phosphorinan 6a und 6 Teilen Trimethylamin in 25 Teilen Acetonitril reagieren. Das gebildete Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und durch Umkristallisation aus Nitromethan gereinigt; Ausbeute: $70\frac{1}{2}\%$; Schmp.: 229°C . Das Produkt ist löslich in Wasser und Äthanol und unlöslich in Äther und Aceton.

Analyse:	C	H	N	P
Berechnet:	50,27	6,4	7,8	8,6
Gefunden:	48,95	6,41	7,78	8,71

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden pharmakologisch getestet:

Toxizität

Die akute Toxizität der Verbindungen wurde auf intravenösem Wege nach der Methode von Karber und Behrens (Arch.Exp.Pathol.Pharm.177,1935, S.379) an der Maus bestimmt.

Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle I

Verbindung (Beispiel)				DL50 (mg/kg)
SAB	69	101	(1)	≥ 5000
SAB	69	79	(2)	682
SAB	69	103	(3)	> 3000
SAB	69	104	(4)	> 2000
SAB	69	74	(5)	1337
SAB	69	80	(6)	> 2000

Im Vergleich hierzu liegt die akute Toxizität für Cholinchlorid unter den gleichen Bedingungen bei 42 mg/kg. Die intravenös verabreichten, erfindungsgemäßen Verbindungen sind also weit weniger toxisch als die Vergleichssubstanz.

Antisteatosis-Wirkung

Die lipotrope Wirksamkeit verschiedener, erfindungsgemäßer Verbindungen gegenüber experimenteller Steatosis, hervorgerufen durch eine hyperlipidische Diät bei weiblichen weißen Ratten (Rasse: Wistar) von einem mittleren Körpergewicht von 160 g, wurde mit der von Cholinchlorid verglichen.

Die übliche Nahrung wurde während der gesamten Versuchszeit für alle Tiere, außer den Vergleichstieren, durch eine steatogene Diät ersetzt.

Zusammensetzung der steatogenen Diät:

Cholsäure	25 g
Cholesterin	100 g
halbsynth. Triglycerid	5000 g
Standardnahrung UAR	
für die Maus	5000 g

Die Produkte wurden während 8 aufeinanderfolgenden Tagen jeden Tag mittels einer Lagensonde in einer Dosis verabreicht, die, auf das Molekulargewicht bezogen, 125 mg Cholinchlorid äquivalent war, und das Körpergewicht wurde zu Beginn und am Ende der Versuche bestimmt.

Die Tiere wurden nach Betäubung mit Nembutal getötet, und ihre Leber wurde gewogen. Die histologische Beurteilung der hepatischen Steatosis wurde an 15 μ dicken Schnitten vorgenommen, die gefroren und mit Oil rot (Oil red O) angefärbt wurden, das als der für Lipide am meisten spezifische, histochemische Farbstoff gilt.

Das unterschiedliche Ausmaß der intracytoplasmischen Lipidzunahme

2359245

wurde anhand einer willkürlichen Skala von 0 bis 6 bewertet, wobei die Intensität der Steatosis in jeder der drei Zonen des Leberlappens (Perilobus, Medioloibus, Centrolobus) bestimmt wurde.

Willkürliche numerische Bewertung	Intensität und Aussehen der Verfettung
0	Keine Verfettung
1	Granulation in geringem Umfang
2	Granulation in großem Umfang
3	Mikrovakuolen in geringer Zahl
4	Mikrovakuolen in großer Zahl
5	Makrovakuolen
6	Makrovakuolen, die das gesamte Zytoplasma ausfüllen und die Hepatozyten deformieren.

Für jede Tiergruppe wurde berechnet:

1) Die mittlere Intensität der Steatosis für jede der drei Zonen des Lobus getrennt, um eine eventuelle Antisteatosis-Wirksamkeit topographisch differenzieren zu können,

2) die mittlere Intensität der Steatosis für alle drei Zonen gemeinsam, um die globale Antisteatosis-Wirksamkeit des Produkts beurteilen zu können.

3) Die Antisteatosis-Wirksamkeit in Prozent, bezogen auf die bei den Tieren, die nur die hyperlipidische Diät erhielten, beobachtete Steatosis:

$$\text{Antisteatosis-Wirksamkeit} = \frac{\text{Steatosis(Diät)} - \text{Steatosis(behandelt)}}{\text{Steatosis(Diät)}} \cdot 100\%$$

Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt:

409824/1129

Tabelle II

Verbindung (Bsp.)	Dosis in mg/kg per os	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Lebergewicht absol. in % des Körpergew.	Intensität der Verfettung peri- medio- centro- Mittel- lob.Z. lob.Z. lob.Z. wort	Antisteatosis- Wirksamkeit %				
SAB 69101(1)	226	160	164	7,59	4,65	5	2,45	1,5	2,9	17,1
SAB 6979 (2)	238	160	150	6,54	4,23	4,1	1,9	1,5	2,4	51,4
SAB 69103(3)	270	160	162	7,18	4,45	4,6	2,1	1,05	2,5	28,5
SAB 69104(4)	270	160	160	7,0	4,57	4,4	2,0	1,0	2,4	51,4
SAB 6974(5)	282	160	158	6,8	4,50	4,3	1,9	1,1	2,4	51,4
SAB 6980(6)	321	160	158	6,97	4,40	4,7	1,75	0,75	2,3	34,2
Cholinchlorid	125	159	159	7,18	4,55	4,5	2,2	1,5	2,7	22,8
Nur Diet	-	160	165	7,89	4,77	5,4	3,2	2,05	3,5	-
Kontrolltiere	-	159	178	6,76	3,78	-	-	-	-	-

12

2359245

409824/1129

BAD ORIGINAL

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die erfindungsgemäßen, phosphorylierten Cholin- und Homocholinverbindungen eine interessante lipotrope Wirksamkeit aufweisen, die der des Cholinchlorids, mit Ausnahme von SAB 69 101, überlegen ist.

Die Tatsache, daß die Verbindungen nicht toxisch sind, verleiht ihnen einen guten pharmazeutischen Index, der dem von Cholinchlorid deutlich überlegen ist.

Choleretische Wirksamkeit

Die Verbindungen SAB 69 103, 69 104, 69 74 und 69 80 wurden auch im Hinblick auf ihre choleretischen Eigenschaften untersucht. Die choleretische Wirksamkeit wurde an männlichen SPF-Ratten von etwa 300 g Körpergewicht bestimmt, die seit 18 Stunden gefastet hatten.

Die Tiere wurden mit Äthylcarbamat (900 mg/kg) betäubt. In den Gallengang wurde ein feiner Katheter eingeführt, um die Galle ableiten zu können. Die Volumenmenge wurde während 5 Stunden jede Stunde gemessen. Die Tiere wurden in einem Raum bei 25° gehalten, und für jede Dosis wurden 10 Tiere verwendet. Die Produkte wurden auf intraduodenalem Wege appliziert. Der Trockenextrakt in 1 ml wurde ebenfalls bestimmt.

Nur die Verbindung SAB 69 103 zeigt eine bemerkenswerte und signifikante choleretische Wirkung ab der 4. Stunde. Die Ergebnisse sind in Tabelle III wiedergegeben. In dieser werden folgende Symbole verwendet:

- S.B. = sehr bemerkenswert,
- B. = bemerkenswert,
- = = praktisch gleich Kontrollversuch
- ↗ = Zunahme mit Bezug auf Kontrollversuch

Tabelle III

Gallenmenge in ml							
	vorherige Menge	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.	5.Std.	Trocken- extrakt (1:1) in ml
Kontrolle	0,66	0,65	0,61	0,55	0,42	0,55	26,5
Dehydro- cholsäure	0,70	1,75 ↑ 169 % S.B.	1,57 ↑ 157 % S.B.	1,42 ↑ 158 % S.B.	0,89 ↑ 112 % S.B.	1,57 ↑ 102 % S.B.	27,7 =
SAB 69 103		0,68	0,53	0,54	0,55	0,66	24,7
500 mg/kg	0,73	=	=	=	↑ 31 % 3 0,02	↑ 24 % 2 0,65	=

Die Verbindung SAB 69 103 erweist sich somit als außerordentlich interessant, da sie gleichzeitig choleretische und antistentotische Eigenschaften aufweist, dabei aber überhaupt keine Wirkung auf das zentrale Nervensystem, das autonome Nervensystem oder das Kardiovaskularsystem zeigt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können wegen ihrer Eigenschaften zur Behandlung von hepatischer Insuffizienz, hepatobiliären Infektionen, chronischer Hepatitis, Zirrhen, Konstitutionen, Stenosen usw. verwendet werden.

Nachstehend werden einige Beispiele für pharmazeutische Präparate angegeben:

Granulat: SAB 69 79 15 g
Aromatisierter Zucker auf 100 g .

Das Granulat kann in Beuteln angeboten werden, die 0,5 g SAB 69 79 und 4,5 g aromatisierte Exzipientien enthalten.

Brausetabletten: SAB 69 103 0,5 g
Exzipientien für 1 Brausetablette auf 3 g .

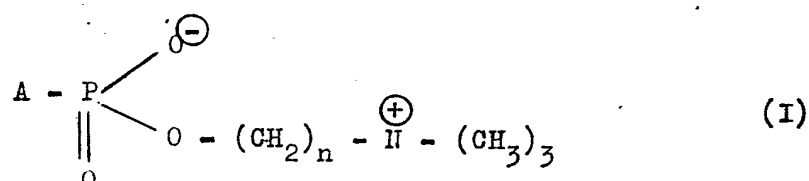
Die mittlere Dosis liegt bei 2 bis 4 Beuteln oder Brausetabletten pro Tag, d.h., bei 1 bis 2 g wirksamer Substanz.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in ihren pharmazeutischen Präparaten mit anderen Komponenten kombiniert werden, die gallentreibende Wirkung, Leptocyten schützende Wirkung, Enzyme aktivierende Wirkung, spasmolytische Wirkung u.dergl. haben. Nachstehend wird ein Beispiel für eine solche Kombination gegeben:

Trinklösung: SAB 69 72 0,50 g
Sorbit 2 g
Konservierungsmittel und aromatisierte Exzipientien auf 10 ml .

P a t e n t a n s p r ü c h e :

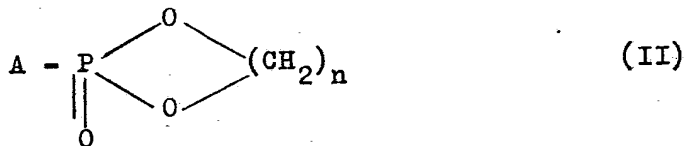
1. Phosphorylierte Cholin- und Homocholin-Derivate der allgemeinen Formel



in welcher n die Zahl 2 oder 3 ist und A für den Morpholino-Rest, den (p-Methylphenyl)-1-äthoxy-Rest, den Phenyl-1-propoxy-Rest oder den Acetamidocarbonyl-2-phenoxy-Rest steht.

2. Morpholino-phosphoryl-cholin.
3. Morpholino-phosphoryl-homocholin.
4. Phosphorsäureester des O-[(p-Methylphenyl)-1-äthyl] und O-(β-Tri-methylammonioäthyl).
5. Phosphorsäureester des O-(Phenyl-1-propyl) und O-(β-Trimethylammonio-äthyl).
6. Phosphorsäureester des O-(Phenyl-1-propyl) und O-(γ-Trimethyl-ammonioäthyl).
7. Phosphorsäureester des O-(Acetamidocarbonyl-2-phenyl) und O-(γ-Tri-methylammoniopropyl).
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Trimethylamin mit einer Verbindung

der Formel



umsetzt, in welcher n und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei einer Temperatur von etwa 70 bis etwa 100°C in einem organischen Lösungsmittel, wie Aceton oder Acetonitril durchführt.
10. Mittel zur Behandlung von Lebererkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß es als wirksame Komponente eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 enthält.
11. Mittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es den Phosphorsäureester des O-[(p-Methylphenyl)-1-äthyl] und O-(β-Trimethylammonioäthyl) enthält.